

1/1 WPIL - (C) Thomson Reuters

AN - 1989-151382 [21]

XA - C1989-067023

TI - Dietetic compsns. against psoriasis comprise wheat-germ enzyme prep. and gelling agent

DC - B04 D13 D16

PA - (DEAK) AKAD WISSENSCHAFTEN DDR

IN - BEYREISS K; GASSMANN B; HEINEVETTE L; MUHLE W; REHFELD G

NP - 1

NC - 1

PN - \*\*\*DD-262999\*\*\* A 19881221 DW1989-21 Ger 4p \*

AP: 1987DD-0305342 19870727

PR - 1987DD-0305342 19870727

IC - A23L-001/30; A61K-031/70

ICAA- A23L-001/30 [2006-01 A - I R - -]; A61K-031/70 [2006-01 A - I R - -]

ICCA- A23L-001/30 [2006 C - I R - -]; A61K-031/70 [2006 C - I R - -]

AB - DD-262999 A

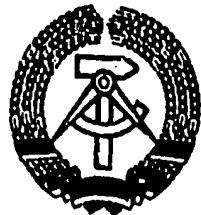
Prodn. of dietetic compsns. for psoriasis (sprue) patients, which inactivate psoriasis-causing food components (I) such as gliadin, secalin, hordein, avenin and their peptic-tryptic digestion prods., is effected by mixing a (I)-degrading enzyme prep. with an edible gelling agent, opt. with addn. of enzyme inhibitors and/or flavouring agents. The enzyme prep. is wheatgerm, comminuted wheatgerm,

a wheatgerm extract or concentrate, or a similarly acting enzyme prep. isolated from vegetable, animal and/or microbial sources.

- ADVANTAGE: The compsns. form a protective layer on the intestinal wall, thus eliminating the effects of (I) without the need for a cereal-free diet.

MC - CPI: B04-A07F2 B04-C02D B12-J01 D03-H01T

UP - 1989-21



(12) Wirtschaftspatent

(19) DD (11) 262 999 A1

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) A 61 K 31/70

A 23 I. 1/30

A 61 K 37/84

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 305 342 3

(22) 27.07.87

(44) 21.12.88

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Rehfeld, Gerhard, Dr. Dipl. Biol.; Heinzevetter, Lutz, Dr. Dipl. Chem.; Geßmann, Berthold, Prof. Dr. Dipl.-Lebensmittelchem.; Mühlé, Werner, Dr. sc. med.; Böyreiß, Klaus, Prof. Dr. sc. med., DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines Diätetikums für Zöliakie- und Spruekranken

(55) Herstellung eines Diätetikums, Diätetikum gegen Zöliakie und Sprue, weizenkeimhaltiges Diätetikum, Spaltung der Prolamine, Nahrungsmittelschleime

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Diätetikums für Zöliakie- und Spruekranken, das eine wirksame Schutzwirkung gegenüber die Krankheit hervorruhende und bedingsnde Lebensmittelbestandteile von der Art Gliadin, Secalin, Hordein, Avonin sowie deren Spaltprodukte ausübt. Erfindungsgemäß werden gegenüber Proteinen und Kohlenhydraten wirksame Weizenkeime in Form ihrer Zerkleinerungsprodukte oder Extrakte und Konzentrate oder aus pflanzlichen, tierischen oder mikrobiellen Biomassen isolierte Enzyme bzw. Enzymgemische, welche die obengenannten unerwünschten Proteine abbauen, mit schleimbildenden Quellstoffen und gegebenenfalls mit geschmackgebenden Stoffen vermischt. Als schleimbildende Quellstoffe gelangen vorzugsweise Johannisbrotkernmehl, Guarmehl oder andere Hydrokolloide zum Einsatz. Ihnen können erfindungsgemäß Inhibitoren von Carbohydrolasen beigefügt werden.

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Diätetikums für Zöliakie- und Spruekranke, das die Krankheit hervorrufende und bedingende Lebensmittelbestandteile von der Art des Gliadins, Secalins, Hordeins und Avenins sowie deren ebenfalls noch krankheitsbewirkenden peptisch-tryptischen Spaltprodukte unwirksam macht, dadurch gekennzeichnet, daß protein- und karbohydrolytisch wirksame Weizenkeime, ihre Zerkleinerungsprodukte oder Extrakte und Konzentrate daraus oder auch mehr oder weniger aus pflanzlichen, tierischen und mikrobiellen Biomassen isolierte und gereinigte, die obigen Proteine abbauenden Enzyme bzw. Enzymgemische mit schleimbildenden Quellstoffen, vorzugsweise Johannisbrotkernmehl, Guarmehl und/oder anderen Hydrokolloiden, denen — soweit sie verdaulich sind — gezielt Enzyminhibitoren beigefügt werden können, sowie gegebenenfalls in geeigneter Weise mit geschmacksgebenden Stoffen, vorzugsweise Süßungsmitteln, Kochsalz, Vanillin, Fruchtaromen, Fruchtsäuren oder Fruchtsäften vermischt werden, wobei die Auswahl der schleimbildenden Quellstoffe und der Zusatz von Enzyminhibitoren von der Nichtabbaubarkeit von den eingesetzten und den natürlicherweise in den Magen und die oberen Darmabschnitte sezernierten Enzymen bestimmt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Weizenkeime mit dem Schleim von Johannisbrotkernmehl vermischt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die einzusetzenden Enzyme aus Weizenkeimen extrahiert, der Extrakt getrocknet und die Enzyme an Stärke oder Stärkederivaten fixiert und verkapselt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Weizenkeimextrakt zusammen mit Stärke oder Stärkederivaten versprüht oder verwirbelt und anschließend verkapselt und mit den schleimbildenden Quellstoffen vermischt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß statt enzymhaltiger Weizenkeimpräparaten mehr oder weniger isolierte und gereinigte, die peptisch-tryptischen Spaltprodukte der Prolamine abbauende Enzympräparate aus anderen pflanzlichen oder aus tierischen bzw. aus mikrobiellen Biomassen eingesetzt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß den schleimbildenden Quellstoffen Inhibitoren von Carbohydrolasen beigefügt werden.

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Diätetikums, das vorzugsweise für einen Einsatz in der Therapie oder Prophylaxe von Zöliakie und Sprue geeignet ist, wenn nämlich die Darmschleimhaut ständige spezielle Prolamine wie Gliadin, Secallin, Hordein oder Avenin in der Nahrung nicht ausgeschlossen werden können oder sollen.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß an Zöliakie oder Sprue erkrankte Personen Lebensmittel meiden müssen, die aus Weizen, Roggen, Gerste oder Hafer hergestellt worden sind oder diese Cerealiens enthalten. Der größte Teil solcher Patienten erkrankt zwar bereits im Verlaufe des ersten Lebensjahres, die Krankheit kann aber auch erst im Erwachsenenalter auftreten und manifest werden. Sie ist nach Ansicht der meisten Fachleute nur durch lebenslange strikte Einhaltung einer „glutenfreien“ Diät zu beherrschen. Die klassischen Merkmale der Zöliakie und Sprue sind abnorme Stühle, Gewichtsstillstand, Verstimmung, Anorexie, Erbrechen und aufgedunsene Leiber. Bei über zwei Jahre alten Kindern ist das am häufigsten registrierte Erstsymptom Kleinwuchs. Als Spätfolge der Zöliakie wird ein erhöhtes Tumorrisiko angesehen. Leitsymptom für die Diagnostik ist die funktionell und morphologisch geschädigte Darmschleimhaut, und zwar vorwiegend im proximalen Jejunum. Die Schädigung hat eine Malabsorption und Maldigestion zur Folge und führt wegen einer dadurch verursachten Unterversorgung mit Nährstoffen, z.B. mit Mineralstoffen und Vitaminen leicht zu Sekundärschäden. Ätiologie und Pathogenese von Sprue und Zöliakie sind noch nicht abgeklärt. Deswegen ist zu ihrer Heilung aus gegenwärtiger Sicht eine zielgerichtete Therapie auch nicht bekannt bzw. erkennbar. In Betracht gezogen werden u. a. Hypothesen über Gendefekte mit Auswirkungen auf das Immunsystem, lektinartige Reaktionen, Mangel oder Fehlen bestimmter Enzyme (Peptidases und Karbohydrazes) und erhöhte Glutamintransferaseaktivitäten in der Bürstensaumregion der Darmschleimhaut. Krankheitsauslösend wirken auf jeden Fall nicht nur die Prolamine des Weizens, Roggens, Hafers und der Gerste (Gliadin, Secalin, Avenin und Hordein), sondern auch peptisch-tryptische Digestate daraus.

Die Supplementierung von Enzympräparaten, die in bestimmten Abschnitten des Verdauungstraktes freigesetzt werden und zur Wirkung kommen, ist bei einer Reihe von Erkrankungen seit langem geübte Praxis. Voraussetzung hierfür ist oftmals, daß die eingenommenen Enzyme die Magenpassage und z.T. auch die Passage der oberen Darmabschnitte ohne wesentlichen Aktivitätsverlust überstehen. Dies wird zumeist durch den Einschluß der Enzyme in magensaftresistente und sich im Darm infolge der Wirkung von Verdauungssäften oder der Darmflora auflösende Überzüge erreicht, die z. T. mehrschichtig und vielgestaltig aufgetragen werden.

Bei einigen Indikationen ist es erforderlich, daß die Enzyme so zum vorgesehenen Wirkungsort gebracht und freigesetzt werden, daß sie sofort beim Eintreffen des Nahrungsbrädes zur Verfügung stehen. Dies stellt die Art der schützenden Überzüge besonders stoffliche und/oder die Technik der Ummantelung betroffenden Anforderungen. Darüber hinaus ist in aller Regel eine innige Vermischung der vorabreichten Enzympräparate mit dem Chymus oder dem im Verdauungstrakt abzubauenden Nährstoffsubstrat erforderlich. Dies kann z.B. durch Nutzung der natürlichen Peristaltik, die Größe bzw. das Volumen der enzymhaltigen Kapseln bzw. Granulaten und/oder die Art der Technik der Nahrungsaufnahme und Enzymzufuhr erzielt werden. Wesentlich für eine optimale Wirkung der Enzyme ist außer deren charakteristischen Eigenschaften eine gute Verteilung im zu spaltenden Substrat. Alle diese Maßnahmen können jedoch nicht verhindern, daß im Sinne der oben angeführten Schädigungen noch immer aktive Digestate mit der Darmschleimhaut in Berührung kommen und die gefürchteten Effekte auslösen. Darum ist nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand zur Behandlung von Zöliakie und Sprue die Eliminierung aller Weizen-, Roggen-, Gerste- oder Hafer enthaltenden Erzeugnisse aus der Kost die einzige sichere Maßnahme. Die darauf aufbauende und lebenslang einzuhaltende Diät stellt indessen für den Patienten eine starke Belastung dar, und dies um so mehr, als Getreideprodukte normaler Weise in vielen Lebensmitteln und Speisen enthalten und nicht ohne sensorische, verfahrenstechnische und ökonomische Nachteil durch andere Lebensmittelrohstoffe zu ersetzen sind.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist deshalb ein Verfahren zur Herstellung eines enzymhaltigen Diätetikums, das die Darmwände mit einer Schutzschicht überzieht, in der schädigende Nahrungsmittelbestandteile durch Enzymsupplement bis zu unwirksamen Spaltprodukten abgebaut werden.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, spezielle Verfahrensbedingungen aufzuzeigen, welche die obige Zielstellung zu realisieren gestattet. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung eines solchen Diätetikums, das vorzugsweise für Zöliakie- und Spruekrankte gedacht ist und die Krankheit hervorrufende Prolamine von der Art des Gliadins, Secalins, Hordeins und Avenins sowie deren ebenfalls noch krankheitsbewirkende peptisch-tryptische Spaltprodukte zu verträglichen bzw. unschädlichen Spaltprodukten abbaut, werden protein- und karbohydrolytisch wirksame Weizenkeime, Zerkleinerungsprodukte oder Extrakte und Konzentrate daraus oder auch mehr oder weniger aus pflanzlichen, tierischen oder mikrobiellen Biomassen isoliert und gereinigte, die obigen Proteine und deren Spaltprodukte abbauende Enzyme bzw. Enzymgemische mit schleimbildenden Quellstoffen, vorzugsweise Johanniskernmehl, Guarmehl und/oder anderen Hydrokolloiden, denen — soweit sie verdaulich sind — gezielte Enzyminhibitoren beigefügt werden können, sowie gegebenenfalls in geeigneter Weise mit geschmacksgebenden Stoffen, vorzugsweise Süßungsmitteln, Speisesalz, Vanillin, Fruchtaromen, Fruchtsäuren oder Fruchtsäften vermischt. Die Auswahl der schleimbildenden Quelli- und Hammstoffe richtet sich nach der Resistenz der mit ihnen ausgebildeten Schleimschicht gegen den Angriff der eingenommenen und der in den Magen sowie den oberen Dünndarm sezernierten Enzyme.

Nach einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform werden die wirksamen Enzyme aus Weizenkeimen extrahiert, getrocknet, in an sich bekannter Weise an Stärke oder Stärkederivate fixiert und nach üblichen Verfahren mit magensaftresistenten Überzügen, die eine schnelle Freisetzung der Enzyme im Dünndarm gewährleisten, wie z.B. Überzüge auf der Basis von Acryl- oder Methacrylsäureestern verkapstelt. Zur Fixierung der enzymhaltigen Weizenkeimextrakte an Stärke oder Stärkederivate werden vorteilhaft Spüh- und Verwirbelungsverfahren angewandt. Die auf diese Weise trägerfixierten Extrakte werden dann in an sich bekannter Weise verkapstelt und mit den schleimbildenden Quellstoffen vermischt. Bei allen Ausführungsformen ist auch der Zusatz von Inhibitoren möglich, die eine gegebenenfalls durch Verdauungsenzyme bedingte Gefährdung der an der Darmwand auszubildenden Schleimschicht verhindern. Der Abbau der verzehrten Nahrungs- und der im Darm freigesetzten Nährstoffe durch die körpereigenen und die supplementierten bzw. die zusätzlich eingebrachten Enzyme zu resorbierbaren Molekülgrößen erfolgt im Darmlumen, und zwar vorrangig im Dünndarm, wobei ein inniger Kontakt des Chymus mit den Darmwänden besteht. Bei Zöliakie- und Spruekranken muß jedoch jeder Kontakt von Gliadin, Secalin, Hordenin und Avenin bzw. von deren bei der üblichen Verdauung entstehenden und immer noch unverträglichen Bruchstücken mit der Mukosa des Darmes vermieden werden. Daraus leitet sich die Aufgabe ab, die genannten Prolamine sowohl zu unwirksamen Bruchstücken abzubauen als auch die Darmschleimhaut vor den noch wirksamen zu schützen.

Erfindungsgemäß wird dies dadurch erreicht, daß die mit magenresistenten Überzügen geschützten Enzyme oder Enzymgemische bzw. die enzymhaltigen, vorzugsweise aus nicht entfetteten Weizenkeimen hergestellten Präparate mit Hilfe von für den Patienten verträglichen schleimbildenden Quellstoffen auf der Oberfläche der Darmmukosa fixiert werden. Wesentlich hierbei ist, daß die schleimbildenden Quellstoffe nicht von Verdauungsenzymen abgebaut werden und daß sich die Durchmesser der Enzymkügelchen sich im Bereich von 1 bis 5 mm, vorzugsweise von 1,5 bis 2,5 mm bewegen.

Unabhängig davon, ob die körpereigenen Enzyme und/oder Körpersäfte wie Darmsaft und Gallenflüssigkeit ausreichend zur Verfügung stehen oder direkt bzw. durch andere Verdauungshilfsstoffe supplementiert werden müssen, sollen die in dem gebildeten Schleim zur Wirkung kommenden Enzyme die Nahrungsbestandteile bis hinab zu verträglichen Bausteine aufspalten und diese somit ohne Schädigung der Darmmukosa resorbiert werden können. Für die Wirksamkeit der erfindungsgemäß hergestellten Präparate ist es darum wesentlich, daß die schleimbildenden Quellstoffe gleichzeitig die Darmmukosa vor den schädigenden Einfluß der genannten Prolamine und ihrer noch immer in gleicher Weise wirksamen Bruchstücke schützen. Als Schleime eignen sich vor allem unverdauliche, aus Pflanzengummien gewonnene unverdauliche Hydrokolloide und davon insbesondere auch für andere diätetische Zwecke (Antemetika, Ballaststoffe) eingesetzte wie Johanniskern- und Guarmehl. Es können jedoch auch ganz oder teilweise verdauliche schleimbildende Stoffe (z.B. Reisschleimstoffe) zur Anwendung gelangen, wenn man deren Abbau im Verdauungstrakt durch den Zusatz geeigneter Enzyminhibitoren verhindert.

In Abhängigkeit von den Rohstoffen beträgt die notwendige Schleimmenge, bezogen auf Trockensubstanz, pro Mahlzeit 1 bis 10 g. Die Verabreichung des enzymhaltigen Diätetikums muß so erfolgen, daß gleichzeitig sowohl die Auskleidung der Mukosaoberfläche des Darms mit dem Schleim als auch die Freisetzung der zur Gewährleistung einer nicht inaktivierenden Magenpassage verkapselten Enzyme gewährleistet ist. Es hat sich gezeigt, daß diese Voraussetzungen erfüllt werden, wenn das

Als Ausgangsmaterial für die Gewinnung von enzymaktiven Weizenkeimen bzw. von Enzympräparaten aus Weizenkeimen sind Weizenproben mit einer Keimfähigkeit bis 70% am besten geeignet. Die Keime werden durch vorsichtige Trocknung bei niederen Temperaturen bis zu einem Restwassergehalt von etwa 6% stabilisiert. Enzymextrakte oder -konzentrate daraus werden vorteilhafterweise an Träger, z. B. an Stärko- oder Stärkederivate, gebunden und durch Vakuum-, Gefrier-, Sprüh- oder Wirbelschichttrocknung lager- und verarbeitungsfähig gemacht. Die Verkapselung mit magenresistenten Überzügen, z.B. mit Acryl- oder Methacrylestern, erfolgt nach an sich bekannten Verfahren. Die verwendeten schleimbildenden Quell- und gegebenenfalls Enzymhemmstoffe können den Weizenkeimen bzw. Enzympräparaten aus anderen geeigneten pflanzlichen, tierischen oder mikrobiellen Biomassen trocken zugemischt werden.

Erfindungsgemäß ist jedoch auch die Vermischung erst unmittelbar vor dem Gebrauch, und zwar nach dem Suspendieren der schleimbildenden Quellstoffe in tauglichen Flüssigkeiten bzw. nach dem Aufkochen in solchen Flüssigkeiten vorzunehmen. Das Diätetikum wird etwa 15 bis 30 min vor der Einnahme von gliadin-, secalin-, hordein- oder eveninhaltigen Mahlzelten als trinkfähiger Brei aufgenommen. Aus röntgenologischen Befunden hat sich ablösen lassen, daß vorschriftsmäßig hergestellte Diätetika dieser Art die Darmschleimhaut mit einer Schutzschicht überziehen. Die wirksamen Spaltprodukte der peptisch-tryptisch und durch weitere Enzyme des Verdauungstraktes abgebauten schädigenden Prolamine werden beim Auftreffen auf diese Schutzschicht durch die eingelagerten Enzyme zu unwirksamen Produkten gespalten; diese werden entweder in der Bürstensaumregion noch weiter abgebaut oder gemeinsam mit anderen Spaltprodukten resorbiert werden. Vor den schädigenden Spaltprodukten wird die Darmschleimhaut jedoch durch den Schleimfilm geschützt. Für die Bildung derartiger unwirksamer Spaltprodukte sind pro Gramm Weizen-, Roggen-, Gerste- oder Haferprotein etwa 1 g Weizenkeime oder eine der Aktivität von 1 g Weizenkeimen entsprechende Mengen Enzympräparate erforderlich.

Zur Gewährleistung der erforderlichen Aktivität hat es sich in feststellbaren Fällen als vorteilhaft erwiesen, wenn den Enzympräparaten in den magenresistenten Kapseln ein Puffergemisch beigegeben wird, das einen pH-Bereich um 6,5 gewährleistet. Außer der Verabreichung isolierter und verkapselter Enzyme ist es auch möglich, die unwirksamen Enzyme im natürlichen Verband von z. B. durch Trocknung stabilisierten, nicht entfetteten Weizenkeimen zu belassen und diese in das Diätetikum einzuarbeiten. Hier werden die Enzyme durch Weizenkeimbestandteile magenresistent. Zur Anhebung der sensorischen Qualität des in Form eines dünnen Brotes aufzunehmenden Diätetikums hat sich die Zugabe entsprechender Geschmacks- und Aromastoffe bewährt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Sie sollen ihren Umfang jedoch nicht eingrenzen.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1:

1000 g trockenstabilisierter, nicht entfetteter Weizenkeime mit einer Mindestkeimfähigkeit von 70% werden mit 1000 g Johannisbrotkernmehl sowie 10 g Geschmacks- und Aromastoffen (Speisesalz, Vanillin) vermisch. 11 g dieser Mischung werden mit 50 ml warmem Wasser zu einem trinkfähigen Brei angerührt, gegebenenfalls schwach gesüßt und 30 min vor jeder Mahlzeit getrunken.

#### Beispiel 2:

1000 g trockenstabilisierter, entfetteter Weizenkeime werden in 4000 ml 1% i.m Phosphatpuffer, pH 6,5, in einem Homogenisator zerkleinert und suspendiert. Die Suspension wird bei 20000 x g zentrifugiert, der Überstand wird dekantiert und zusammen mit 50 g Maltodextrin (DE 15, sprühgetrocknet und mit einem Polymer aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern überzogen (Ausbeute: 100 gträgerfixiertes, verkapseltes Enzympräparat). Das so gewonnene Präparat wird mit 10 g Geschmacks- und Aromastoffen (Kochsalz, Vanillin, Zucker) und 150 g Johannisbrotkernmehl innig vermengt. 2,5 g dieser Mischung werden mit 50 ml warmem Wasser zu einem trinkfähigen Brei angerührt, gegebenenfalls schwach gesüßt und 30 min vor jeder Mahlzeit getrunken.

#### Beispiel 3:

0,5 g des gemäß Beispiel 2 verkapselten Enzympräparates oder 10 g trockenstabilisierte, nicht entfettete, enzymaktive Weizenkeime werden in 50 ml gekochten und abgekühlten, 1% Johannisbrotkernmehl enthaltenden Schleimes suspendiert und 30 min vor der Mahlzeitaufnahme getrunken. Zur geschmacklichen Verbesserung werden dem Schleim jeweils eine Prise Speisesalz und Vanillinzucker oder geringe Mengen Fruchtsaft und ein Süßungsmittel zugesetzt.